

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

F2

(11)Publication number : 11-319069

(43)Date of publication of application : 24.11.1999

(51)Int.Cl.

A61L 27/00

(21)Application number : 10-127978

(71)Applicant : JAPAN SCIENCE & TECHNOLOGY CORP

(22)Date of filing : 11.05.1998

(72)Inventor : YUI NOBUHIKO
OTANI TORU

(54) ULTRA-HIGH MOLECULAR IMPLANTATION MATERIAL

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To impart both of excellent dynamic characteristics and rapid biodegradability by introducing biodegradable groups degraded in an implanted region into both terminals of a water-soluble straight chain high polymer piercing the cavity of a cyclic molecule to provide a molecular structure wherein the cyclic molecule is not dissociated so far as the terminal groups are not degraded.

SOLUTION: Polyethylene glycol being a straight chain high polymer or a block copolymer of polyethylene glycol and polypropylene glycol pierces the cavity parts of a plurality of cyclic molecules (cyclodextrin). Oligopeptide chains, oligosaccharides or ester groups are introduced into both terminals of the block copolymer as molecular chains (biodegradable groups) degraded in an implanted region in a time-specific manner. By this constitution, dynamic characteristics necessary for tissue reconstruction can be developed by an ultra-high-molecular structure consisting of cyclic molecules and the straight chain high polymer. After reconstruction, an implantation material can disappear rapidly from the implanted region by the dissociation of ultra-high molecules based on the hydrolysis of the terminal groups.

LEGAL STATUS

Date of request for examination] 03.07.2001

Date of sending the examiner's decision of rejection]

Kind of final disposal of application other than the
examiner's decision of rejection or application
converted registration]

Date of final disposal for application]

Patent number] 3547616

Date of registration] 23.04.2004

Number of appeal against examiner's decision of
rejection]Date of requesting appeal against examiner's decision
of rejection]

Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

* NOTICES *

IPPO and NCIP1 are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

***** shows the word which can not be translated.

In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

Claim(s)]

Claim 1] The supermolecule entheses ingredient characterized by having the molecular structure from which a cyclic molecule is not desorbed unless the biodegradation nature machine disassembled by the entheses part is introduced into the both ends of the water-soluble straight chain-like macromolecule which penetrated the cavity of a cyclic molecule and this end group decomposes.

Claim 2] It is the supermolecule entheses ingredient of claim 1 which disassembles a biodegradation nature machine after specific time amount in an entheses part.

Claim 3] Specific time amount is the supermolecule entheses ingredient of claim 2 which is the time amount after reconstruction of a body tissue.

Claim 4] Claim 1 by which crystallinity, the hydrolysis rate of an end group, the desorption rate of a cyclic molecule, and the amount of penetration per chain are controlled thru/or one supermolecule entheses ingredient of 3.

Claim 5] Claim 1 thru/or 4 supermolecule entheses ingredients whose end group of a straight chain-like giant molecule is an oligopeptide chain, an oligosaccharide chain, or an ester group.

Claim 6] Claim 1 by which macromolecule quantification of the end group of a straight chain-like macromolecule is connected and carried out with the suitable reactant compound thru/or one supermolecule entheses ingredient of 5.

Claim 7] They are claim 1 whose cyclic molecule is alpha-, beta-, or gamma-cyclodextrin and whose number average molecular weight of a water-soluble straight chain-like giant molecule is 200-5000 in the block copolymer of a polyethylene glycol or a polyethylene glycol, and a polypropylene glycol thru/or one supermolecule entheses ingredient of 6.

Claim 8] The repeat unit of the end group of a straight chain-like macromolecule is 1-5. As configuration amino acid An alanine, A valine, a leucine, an isoleucine, a methionine, a proline, a phenylalanine, A tryptophan, an aspartic acid, glutamic acid, a glycine, a serine, Threonine, a tyrosine, a cysteine, a lysine, an arginine, and a histidine either Independent or the oligopeptide chain which consists of plurality, The oligosaccharide chain with which a repeat unit is 1-5, and consists of a dextran, hyaluronic acid, a chitin, chitosan, an alginic acid, chondroitin sulfate, and starch as a configuration polysaccharide or claim 1 which has an ester group thru/or one supermolecule entheses ingredient of 7.

Claim 9] The supermolecule ingredient characterized by having the molecular structure from which a cyclic molecule is not desorbed unless the resolvability radical to hydrolyze is introduced into the both ends of the water-soluble straight chain-like macromolecule which penetrated the cavity of a cyclic molecule and this end group decomposes.

[Translation done.]

* NOTICES *

WPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

***** shows the word which can not be translated.

In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

Detailed Description of the Invention]

0001]

Field of the Invention] Invention of this application relates to the new supermolecule enthesis ingredients which can be widely used for enthesis including the orthopedics field.

0002]

Description of the Prior Art] Conventionally, various biodegradation nature macromolecules have been used for the purpose of reconstruction of the hard tissue or tissue in orthopedics, an oral surgery field, etc. Polylactic acid, the Pori (lactic-acid-glycolic acid) copolymer, etc. are aliphatic series polyester, and these biodegradation nature macromolecule has mainly realized decomposition disappearance after the reinforcement which holds an organization over several months, and reconstruction by controlling the outstanding dynamics property and nonenzymatic hydrolysis nature.

0003] However, the polyester which in the case of the enthesis ingredient of these former consists of a hydrophobic principal chain in order to gain the reinforcement as an enthesis equipment is made into high crystallinity according to fabrication conditions, and the problem has arisen to the hydrolysis nature after organization reconstruction on the contrary. Moreover, since it gets down by nonenzymatic hydrolysis and the biodegradation of polyester is usually determined by the invasion rate of the water to the inside of an ingredient, and the hydrolysis rate of an ester group, With the enthesis equipment by which current use is carried out, since it was high crystallinity, invasion to the crystal part of water was restricted, even if the ingredient was unnecessary after organization reconstruction as a result, it did not disappear easily from the enthesis part, but the local inflammatory response is caused by becoming particle-like on the contrary and remaining.

0004] Thus, it was impossible to have designed the ingredient which combined a dynamics property required for organization reconstruction with the conventional technique and decomposition evanescence prompt [after reconstruction] as a matter of fact. Then, implementation of the ideal enthesis ingredient which combined the dynamics property excellent in the basis of such a background and prompt decomposition evanescence was desired strongly.

0005]

Means for Solving the Problem] Invention of this application offers the new supermolecule enthesis ingredient which demonstrates a dynamics property required for the maintenance immobilization at the time of organization reconstruction, and the quick decomposition disappearance property after organization reconstruction in view of the trouble of the biodegradation nature macromolecule in the above conventional orthopedics and conventional oral surgery field of a passage.

0006] That is, the biodegradation nature machine disassembled by the enthesis part is first introduced into the both ends of the water-soluble straight chain-like macromolecule which penetrated the cavity of a cyclic molecule to the 1st, and invention of this application offers the supermolecule enthesis ingredient characterized by having the molecular structure from which a cyclic molecule is not desorbed, unless this end group decomposes. And the supermolecule enthesis ingredient by which crystallinity, the hydrolysis rate of an end group, the desorption rate of a cyclic molecule, and the amount of penetration per chain are controlled the 4th the supermolecule enthesis ingredient whose specific time amount is the time amount after reconstruction of body tissue the 3rd about the supermolecule enthesis ingredient which disassembles [in / about said enthesis ingredient / in the 2nd / in invention of this application / an enthesis part] a biodegradation nature machine after specific time amount is offered.

0007] Invention of this application relates to said one of entheses ingredients. Moreover, to the 5th The end group of a straight chain-like giant molecule the supermolecule entheses ingredient which is an oligopeptide chain, an oligosaccharide chain, or an ester group to the 6th One by which macromolecule quantification of the end group of a straight chain-like macromolecule is connected and carried out with the suitable reactant compound of supermolecule entheses ingredients to the 7th A cyclic molecule is alpha-, beta-, or gamma-cyclodextrin. A water-soluble straight chain-like macromolecule One whose number average molecular weight is 100-5000 of supermolecule entheses ingredients is offered with the block copolymer of a polyethylene glycol or polyethylene glycol, and a polypropylene glycol.

0008] Invention of this application as the 8th further again the end group of a straight chain-like macromolecule A repeat unit is 1-5. As configuration amino acid An alanine, a valine, A leucine, an isoleucine, a methionine, a proline, a phenylalanine, A tryptophan, an aspartic acid, glutamic acid, a glycine, a serine, threonine, a tyrosine, a cysteine, a lysine, an arginine, and HISTIDINE either Independent or the oligopeptide chain which consists of plurality, The supermolecule entheses ingredient which has the oligosaccharide chain with which a repeat unit is 1-5, and consists of a dextran, hyaluronic acid, a chitin, chitosan, an alginic acid, chondroitin sulfate, and starch as a configuration polysaccharide, or an ester group is also offered.

0009] The supermolecule ingredient characterized by invention of this application having the molecular structure from which a cyclic molecule is not desorbed unless the resolvability radical to hydrolyze is introduced into the both ends of the water-soluble straight chain-like macromolecule which penetrated the cavity of a cyclic molecule as the 9th and this end group decomposes is also offered. It is the description that the structure of demonstrating a dynamics property is based on formation of the supermolecule aggregate in invention of this application unlike the conventional biodegradation nature polymeric materials. That is, with the supermolecule entheses ingredient of this invention, that dynamics property is acquired by the crystallinity of the supermolecule which the water-soluble straight chain-like macromolecule penetrated to many cyclic molecules by the crystallinity of the macromolecule which consists of a repeat of a hydrolysis nature machine.

* introduced into the end of a straight chain-like macromolecule with the supermolecule entheses ingredient of this invention although that it is high crystallinity made hydrolysis nature difficult conversely in the biodegradation nature macromolecule from the former since all the ester bonds that are repeat units needed to hydrolyze — the cyclic molecule penetrated when a high resolvability radical hydrolyzed — it ***s promptly, and it dissolves and disappears from an entheses part.

0010] It has the advantage which can control independently reservation of the dynamics property by supermolecule formation, the disappearance property by quick dissociation of a supermolecule based on hydrolysis of an end group, and two different properties by the supermolecule entheses ingredient of this invention, respectively. The design of the various entheses equipments conventionally used in the reconstruction field of various organizations, such as orthopedics and an oral surgery field, will be changed from the bottom by this invention.

0011]

[Embodiment of the Invention] The supermolecule entheses ingredient of invention of having the description as above is explained further. First, although the cyclic molecule of the supermolecule entheses ingredient of this invention, in addition to this, has for example, alpha-, beta- or gamma-cyclodextrin, and similar cyclic structure, they may be various kinds of things, and it has things, such as a polyether of cyclic structure, polyester, a polyether amine, and polyamine. And as a water-soluble straight chain-like giant molecule, you may be a polyether, polyester, etc., for example, it is the block copolymer of a polyethylene glycol or a polyethylene glycol, and a polypropylene glycol, and number average molecular weight is illustrated as one of what [the] has 100-5000 [suitable] and the suitable thing which is 400-2000 desirably. As a giant-molecule end group, an oligopeptide chain, an oligosaccharide chain, or an ester group is illustrated as a suitable thing. More specifically a repeat unit is 1-5. As configuration amino acid For example, an alanine, A valine, a leucine, an isoleucine, a methionine, a proline, a phenylalanine, A tryptophan, an aspartic acid, glutamic acid, a glycine, a serine, threonine, a tyrosine, a cysteine, a lysine, an arginine, and a histidine either Independent or the oligopeptide chain which consists of plurality, The oligosaccharide chain with which a repeat unit is 1-5, and consists of a dextran, hyaluronic acid, a chitin, chitosan, an alginic acid, chondroitin sulfate, and starch as a configuration polysaccharide, or the thing which has an ester group is mentioned.

0012] Macromolecule quantification of the macromolecule end group may be connected and carried out with the suitable reactant compound. The following are illustrated as a typical configuration. That is, the block copolymer of the polyethylene glycol which is a straight chain-like giant molecule or a polyethylene glycol, and a

polypropylene glycol is the supermolecule enthesiis ingredient which made the frame structure which introduced an oligopeptide chain, oligosaccharide, or an ester group as a chain (biodegradation nature machine) which has penetrated the cavernous section of two or more cyclic molecules (cyclodextrin), and is disassembled into the both ends of the block copolymer of the poly RECHIN glycol or a polyethylene glycol, and a polypropylene glycol by the time amount unique target in an enthesiis part.

[0013] The polyethylene glycol which is the straight chain-like giant molecule penetrated to the cyclodextrin which is a cyclic molecule, Or while demonstrating the dynamics property which was excellent with the supermolecule structure which consists of a block copolymer of a polyethylene glycol and a polypropylene glycol and rebuilding the organization in an enthesiis part When the oligopeptide chain which is the biodegradation nature machine introduced into the end of a straight chain-like giant molecule, an oligosaccharide chain, or an ester group hydrolyzes after organization reconstruction (time limit target) Cyclodextrin ****s and disappears from the block copolymer of a polyethylene glycol or a polyethylene glycol, and a polypropylene glycol at an once term. By this implementation, the configuration of the ideal enthesiis equipment which has the outstanding dynamics property over a long period of time and a quick disappearance property after fixed time amount is attained.

[0014] The stage to carry out decomposition disappearance with the time amount which demonstrates a dynamics property effective in a therapy, and its rate are controllable by controlling the crystallinity by the supermolecule, the hydrolysis rate of an end group, the desorption rate of a cyclic molecule, and the amount of penetration per chain. It is possible to demonstrate a dynamics property required for organization reconstruction according to the supermolecule structure which consists of a cyclic molecule and a straight chain-like macromolecule. It can be made to disappear promptly from an enthesiis part by dissociation of a supermolecule based on hydrolysis of an end group after reconstruction. It is expected that the high therapy of effectiveness (dynamics property) and safety (dissociation of a supermolecule) is attained to use in a unit by this in organization reconstruction in orthopedics or an oral surgery field several months.

[0015] Then, an example is shown below and this invention is explained to it in more detail.

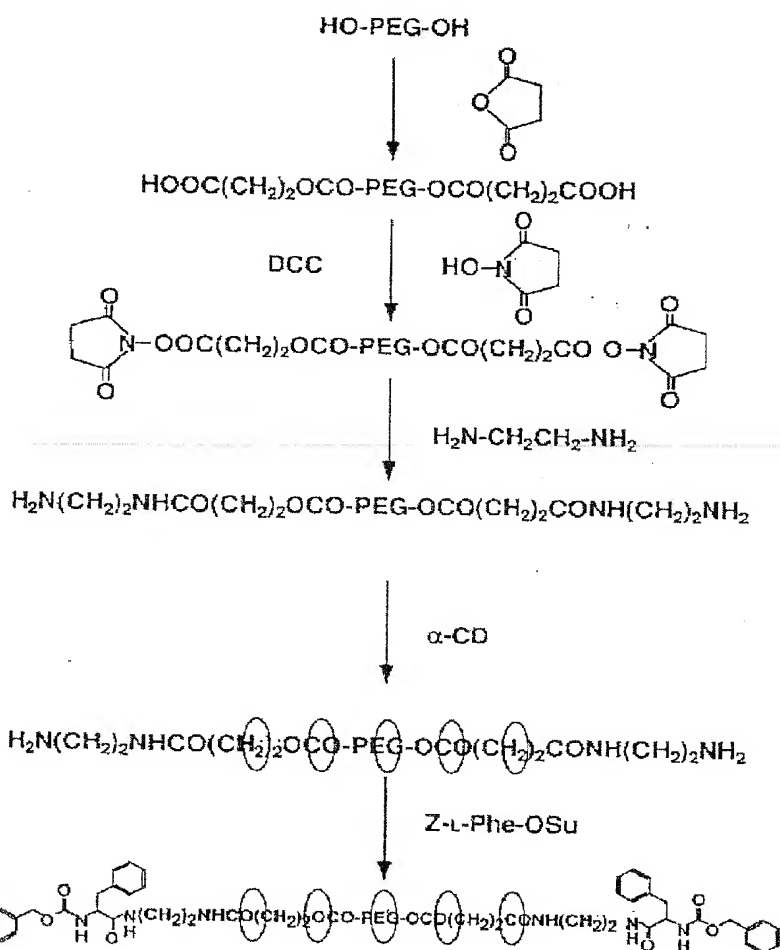
[0016]

[Example] (Example 1)

According to the synthetic degree type of the poly rotaxane, the poly rotaxane was compounded with the following procedures.

[0017]

[Formula 1]



0018] (1) The installation PEG (molecular weight 3300 and 33g, 10mmol) of the ester bond to a PEG end was dissolved in toluene 220ml, the succinic anhydride (20g, 200mmol) was added, and it flowed back at 150 degrees C for 5 hours. The solution was condensed, it supplied to the ether and precipitate was obtained. It dissolved in the methylene chloride and centrifugal separation removed insoluble matter. The supernatant was condensed, it supplied to the ether and white precipitate was obtained. Yield of 27.5g.

(2) The succinimide-ized carboxyl group-ization PEG (g [20], 5.7mmol) of a PEG end was dissolved in a methylene chloride / 350ml of dioxane (1:1) mixed solvents under ice-cooling, and N-hydroxysuccinimide (17.1g, 48.2mmol) was added. The N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (23.5g, 114mmol) which dissolved in the 50ml of the mixed solvents same here was added, and it stirred at the room temperature for 24 hours. The reaction back result was carried out, urea was removed, and the filtrate was put in the cool place overnight. It filtered again, and condensed and white precipitate was obtained by supplying to the ether. Yield of 18.25g.

(3) It applied to the ethylenediamine (0.4ml, 6mmol) which dissolved the introductory succinimide-ization PEG (g [10], 2.7mmol) of the amino group to a PEG end in 50ml of methylene chlorides, and dissolved in 75ml of methylene chlorides for 30 minutes, was dropped at it, and stirred at the room temperature for 1 hour. It supplied to the ether after a reaction and precipitate was obtained. Yield of 9.44g.

(4) Preparation alpha-CD (23.95g, 24.6mmol) of pseudo-poly rotaxane was dissolved in 155ml of water, and the saturated water solution was prepared. Amination PEG2g dissolved in 10ml of water was dropped here, and it stirred for 10 minutes. Furthermore, the supersonic wave was irradiated for 10 minutes, and it put at the room temperature overnight. Centrifugal separation recovered the produced precipitate, and after washing with water, reduced pressure drying of it was carried out. Yield of 9.75g.

(5) Synthetic Z-L-Phe-OSu (3.97g, 10mmol) of the poly rotaxane was dissolved in DMSO (6ml), pseudo-poly rotaxane (35 average CD penetration) (3.76g, 0.1mmol) was added, and it stirred at the room temperature. In order to maintain the reaction solution of an ununiformity condition at homogeneity, 1ml of 24-hour back DMSO was added, also 24 more hours after 1ml of DMSO was added, and the reaction was performed for a total of 96 hours. It supplied to the ether after a reaction and the white rough product was obtained. An acetone and water washed and refined the rough product. Yield of 0.933g.

TGA of the poly rotaxane obtained in the thermogravimetric measurement (TGA) of the poly rotaxane and composition of the differential-scanning-calorimetry (DSC) above and DSC measurement were measured in 20 degrees C - 320 degrees C. It carried out by 2mg of samples, and the programming rate of 2 degrees C / min. DSC measurement was performed under the nitrogen air current.

[0019] The result was shown in the next table 1.

[0020]

[Table 1]

ポリロタキサン熱重量測定 (TGA) および示差走査熱量測定 (DSC)

	融点 (°C)	分解点 (°C)
PEG	58.7	216.9
α -CD	—	275.0
擬ポリロタキサン	—	292.8
ポリロタキサン	—	298.0

[0021] As a result of TGA and DSC, as for the melting point, pseudo-poly rotaxane and the poly rotaxane were not seen, but only the decomposition temperature of about 300 degrees C was observed.

[0022]

Effect of the Invention] It is possible to demonstrate a dynamics property required for organization reconstruction according to the supermolecule structure which consists of the cyclic molecule and straight chain-like macromolecule of this invention. It can be made to disappear promptly from an entheses part by dissociation of a supermolecule based on hydrolysis of an end group after reconstruction. It is expected that the high therapy of effectiveness (dynamics property) and safety (dissociation of a supermolecule) is attained to use in a unit by this in organization reconstruction in orthopedics or an oral surgery field several months.

Translation done.]

F2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-319069

(43) 公開日 平成11年(1999)11月24日

(51) Int.Cl.⁸

識別記号

F I

A 6 1 L 27/00

A 6 1 L 27/00

U

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平10-127978

(22) 出願日 平成10年(1998) 5 月11日

(71) 出願人 396020800

科学技術振興事業団

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

(72) 発明者 由井 伸彦

石川県能美郡辰口町旭台1-50 大学宿舍
A-11

(72) 発明者 大谷 亨

石川県石川郡鶴来町明島町夕108-1

(74) 代理人 弁理士 西澤 利夫

(54) 【発明の名称】 超分子埋植材料

(57) 【要約】

【課題】 組織再建時の保持固定に必要な力学特性と、組織再建後の迅速な分解消失特性とを発揮する、新しい超分子埋植材料を提供する。

【解決手段】 環状分子の空洞を貫通した水溶性の直鎖状高分子の両末端には埋植部位で分解する生体内分解性基が導入されており、この末端基が分解しない限り環状分子が脱離しない分子構造を持つものとする。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 環状分子の空洞を貫通した水溶性の直鎖状高分子の両末端には埋植部位で分解する生体内分解性基が導入されており、この末端基が分解しない限り環状分子が脱離しない分子構造を有していることを特徴とする超分子埋植材料。

【請求項 2】 埋植部位において生体内分解性基は特定時間後に分解する請求項 1 の超分子埋植材料。

【請求項 3】 特定時間は、生体組織の再構成後の時間である請求項 2 の超分子埋植材料。

【請求項 4】 結晶性、末端基の加水分解速度、環状分子の脱離速度および鎖当りの貫通量とが制御されている請求項 1 ないし 3 のいずれかの超分子埋植材料。

【請求項 5】 直鎖状高分子の末端基が、オリゴペプチド鎖、オリゴ糖鎖、あるいはエステル基である請求項 1 ないし 4 の超分子埋植材料。

【請求項 6】 直鎖状高分子の末端基が適当な反応性化合物によって連結されて高分子量化されている請求項 1 ないし 5 のいずれかの超分子埋植材料。

【請求項 7】 環状分子は、 α -、 β -、あるいは γ - シクロデキストリンであり、水溶性の直鎖状高分子は、ポリエチレングリコールもしくはポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールのブロック共重合体で数平均分子量が 200 - 5000 である請求項 1 ないし 6 のいずれかの超分子埋植材料。

【請求項 8】 直鎖状高分子の末端基は、繰り返し単位が 1 - 5 であり、構成アミノ酸としてアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グリシン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン、リシン、アルギニン、ヒスチジンのいずれか単独もしくは複数からなるオリゴペプチド鎖、繰り返し単位が 1 - 5 であり、構成多糖としてデキストラン、ヒアルロン酸、キチン、キトサン、アルギン酸、コンドロイチン硫酸、でんぷんからなるオリゴ糖鎖、あるいはエステル基を有する請求項 1 ないし 7 のいずれかの超分子埋植材料。

【請求項 9】 環状分子の空洞を貫通した水溶性の直鎖状高分子の両末端には加水分解する分解性基が導入されており、この末端基が分解しない限り環状分子が脱離しない分子構造を有していることを特徴とする超分子材料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】この出願の発明は、整形外科分野をはじめとして広く埋植用に利用することのできる、新しい超分子埋植材料に関するものである。

【0002】

【従来の技術とその課題】従来より、整形外科や口腔外科領域などで硬組織や軟組織の再建を目的として種々の

生体内分解性高分子が用いられてきている。これら生体内分解性高分子は、主として、ポリ乳酸やポリ（乳酸-グリコール酸）共重合体など脂肪族ポリエステルであり、その優れた力学特性と非酵素的な加水分解性を制御することによって、数カ月間にわたって組織を保持する強度と再建後の分解消失を実現している。

【0003】しかしながら、これら従来の埋植材料の場合には、埋植器材としての強度を獲得するために疎水性主鎖からなるポリエステルを成形加工条件によって高結晶性としており、かえって組織再建後の加水分解性に問題が生じている。また、通常、ポリエステルの生体内分解は非酵素的加水分解によっており、材料中への水の侵入速度とエステル基の加水分解速度とによって決定されるため、現在使用されている埋植器材では、高結晶性であるために水の結晶部位への侵入が制限され、結果的には組織再建後に材料が不要となっても埋植部位から容易に消失せず、かえって微粒子状となって残存することによって局所的な炎症反応を惹起している。

【0004】このように、従来技術では組織再建に必要な力学特性と再建後の速やかな分解消失性を兼備した材料を設計することは事実上不可能であった。そこで、こうした背景のもとに、優れた力学特性と速やかな分解消失性とを兼備した理想的な埋植材料の実現が強く望まれていた。

【0005】

【課題を解決するための手段】この出願の発明は、以上のとおりの従来の整形外科や口腔外科領域での生体内分解性高分子の問題点に鑑み、組織再建時の保持固定に必要な力学特性と、組織再建後の迅速な分解消失特性とを発揮する、新しい超分子埋植材料を提供するものである。

【0006】すなわち、この出願の発明は、まず第 1 には、環状分子の空洞を貫通した水溶性の直鎖状高分子の両末端には埋植部位で分解する生体内分解性基が導入されており、この末端基が分解しない限り環状分子が脱離しない分子構造を有していることを特徴とする超分子埋植材料を提供する。そして、この出願の発明は、前記埋植材料に関して、第 2 には、埋植部位において生体内分解性基は特定時間後に分解する超分子埋植材料を、第 3 には、特定時間は、生体組織の再構成後の時間である超分子埋植材料を、第 4 には、結晶性、末端基の加水分解速度、環状分子の脱離速度および鎖当りの貫通量とが制御されている超分子埋植材料を提供する。

【0007】また、この出願の発明は、前記いずれかの埋植材料に関し、第 5 には、直鎖状高分子の末端基が、オリゴペプチド鎖、オリゴ糖鎖、あるいはエステル基である超分子埋植材料を、第 6 には、直鎖状高分子の末端基が適当な反応性化合物によって連結されて高分子量化されているいずれかの超分子埋植材料を、第 7 には、環状分子は、 α -、 β -、あるいは γ - シクロデキストリ

ンであり、水溶性の直鎖状高分子は、ポリエチレングリコールもしくはポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールのブロック共重合体で数平均分子量が200-5000であるいずれかの超分子埋植材料を提供する。

【0008】さらにまた、この出願の発明は、第8として、直鎖状高分子の末端基は、繰り返し単位が1-5であり、構成アミノ酸としてアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グリシン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン、リシン、アルギニン、ヒシチジンのいずれか単独もしくは複数からなるオリゴペプチド鎖、繰り返し単位が1-5であり、構成多糖としてデキストラン、ヒアルロン酸、キチン、キトサン、アルギン酸、コンドロイチン硫酸、でんぷんからなるオリゴ糖鎖、あるいはエステル基を有する超分子埋植材料も提供する。

【0009】この出願の発明は、第9として、環状分子の空洞を貫通した水溶性の直鎖状高分子の両末端には加水分解する分解性基が導入されており、この末端基が分解しない限り環状分子が脱離しない分子構造を有していることを特徴とする超分子材料も提供する。この出願の発明では、従来の生体内分解性高分子材料とは異なり、力学特性を発揮する構造が超分子集合体の形成によっていることが特徴である。すなわちこの発明の超分子埋植材料では、その力学特性を、加水分解性基の繰り返しからなる高分子の結晶性によっているのではなく、多数の環状分子に水溶性の直鎖状高分子が貫通した超分子の結晶性によって獲得している。従来からの生体内分解性高分子では、繰り返し単位であるエステル結合が全て加水分解する必要があったため、高結晶性であることが逆に加水分解性を困難にしていたが、この発明の超分子埋植材料では、直鎖状高分子の末端に導入した嵩高い分解性基が加水分解することによって、貫通していた環状分子や速やかに脱離して溶解し、埋植部位より消失する。

【0010】この発明の超分子埋植材料では、超分子形成による力学特性の確保と、末端基の加水分解に基づいた超分子の迅速な解離による消失特性と、2つの異なる特性をそれぞれ独立に制御することが出来る利点を有している。この発明によって、従来より整形外科や口腔外科領域など各種組織の再建分野で用いられていた種々の埋植器材の設計が、根底より変更されることになる。

【0011】

【発明の実施の形態】以上のとおりの特徴を有することの発明の超分子埋植材料についてさらに説明する。まず、この発明の超分子埋植材料の環状分子は、例えば α -、 β -、あるいは γ -シクロデキストリンやその他類似の環状構造を持つものの各種のものであってよく、環状構造のポリエーテル、ポリエステル、ポリエーテルアミン、ポリアミン等のものがある。そして水溶性の直鎖

状高分子としては、たとえばポリエーテル、ポリエステル等であってよく、ポリエチレングリコールもしくはポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールのブロック共重合体であって、数平均分子量が200-5000、望ましくは400-2000であるものが適当なものの一つとして例示される。高分子末端基としては、オリゴペプチド鎖、オリゴ糖鎖、あるいはエステル基が適当なものとして例示され、より具体的には、たとえば繰り返し単位が1-5であり、構成アミノ酸としてアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グリシン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン、リシン、アルギニン、ヒシチジンのいずれか単独もしくは複数からなるオリゴペプチド鎖、繰り返し単位が1-5であり、構成多糖としてデキストラン、ヒアルロン酸、キチン、キトサン、アルギン酸、コンドロイチン硫酸、でんぷんからなるオリゴ糖鎖、あるいはエステル基を有するものが挙げられる。

【0012】高分子末端基は、適当な反応性化合物によって連結されて高分子量化されていてもよい。代表的な構成としては、次のものが例示される。すなわち、直鎖状高分子であるポリエチレングリコール、あるいはポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールのブロック共重合体が、複数の環状分子（シクロデキストリン）の空洞部を貫通しており、ポリレチレングリコール、あるいはポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールのブロック共重合体の両末端に、埋植部位において時間特異的に分解される分子鎖（生体内分解性基）としてオリゴペプチド鎖、オリゴ糖鎖、あるいはエステル基を導入した構造を骨格とした超分子埋植材料である。

【0013】環状分子であるシクロデキストリンに貫通した直鎖状高分子であるポリエチレングリコール、あるいはポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールのブロック共重合体からなる超分子構造によって優れた力学特性を発揮して埋植部位での組織の再建を行うとともに、直鎖状高分子の末端に導入した生体内分解性基であるオリゴペプチド鎖、オリゴ糖鎖、あるいはエステル基が組織再建後（時限的）に加水分解することによって、シクロデキストリンがポリエチレングリコール、あるいはポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールのブロック共重合体から一度期に脱離して消失する。この実現により、長期間にわたる優れた力学特性と一定時間後の迅速な消失特性とを有する理想的な埋植器材の構成が可能となる。

【0014】超分子による結晶性、末端基の加水分解速度、環状分子の脱離速度および鎖当りの貫通量とを制御することによって、治療に有効な力学特性を発揮する時間と分解消失する時期、およびその速度を制御することができる。環状分子と直鎖状高分子とからなる超分子構造によって、組織再建に必要な力学特性を発揮すること

が可能である。再建後には、末端基の加水分解に基づいた超分子の解離によって埋植部位から速やかに消失させることができる。これによって、整形外科や口腔外科領域での組織再建において数カ月単位での使用に対して有効性（力学特性）・安全性（超分子の解離）の高い治療が可能となるものと期待される。

【0015】そこで以下に実施例を示し、さらに詳しくこの発明について説明する。

【0016】

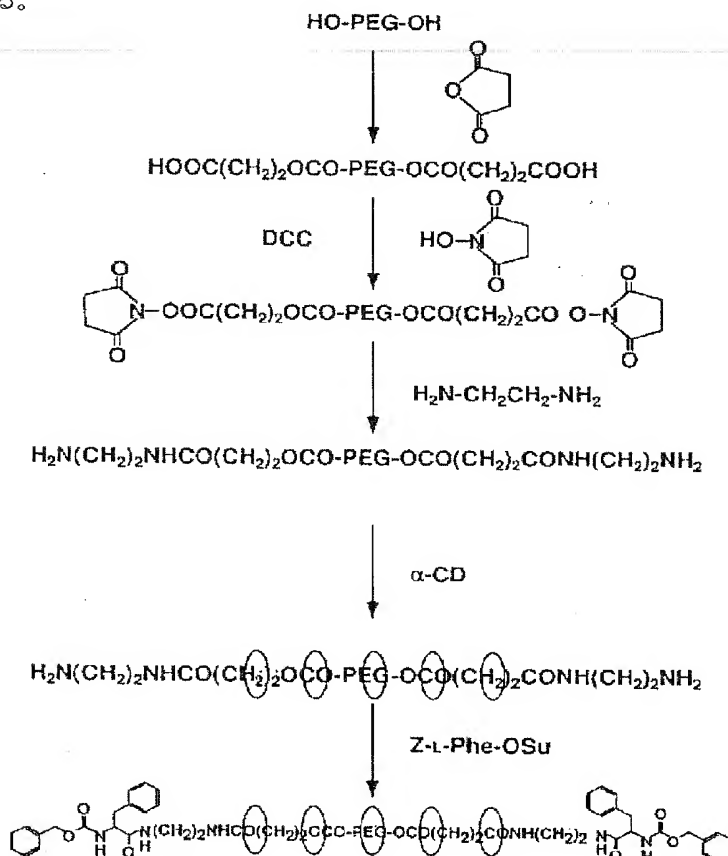
【実施例】（実施例1）

ポリロタキサン合成

次式に従って、以下の手順によりポリロタキサンを合成した。

【0017】

【化1】



【0018】（1）PEG末端へのエステル結合の導入
PEG（分子量3300、33g、10mmol）をトルエン220mlに溶解し、無水コハク酸（20g、200mmol）を加えて150℃で5時間還流した。溶液を濃縮しエーテルに投入して沈殿を得た。塩化メチレンに溶解し、不溶物を遠心分離により除去した。上澄みを濃縮し、エーテルに投入して白色沈殿を得た。収量27.5g。

（2）PEG末端のスクシンイミド化

カルボキシル基化PEG（20g、5.7mmol）を塩化メチレン/ジオキサン（1：1）混合溶媒350mlに氷冷下で溶解し、N-ヒドロキシスクシンイミド（17.1g、148.2mmol）を加えた。ここに同じ混合溶媒50mlに溶解したN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（23.5g、114mmol）を加え、室温で24時間攪拌した。反応後ろ過してウレアを除去し、ろ液を一晩冷所にて静置した。再度ろ過し

て濃縮し、エーテルに投入することで白色沈殿を得た。収量18.25g。

（3）PEG末端へのアミノ基の導入

スクシンイミド化PEG（10g、2.7mmol）を塩化メチレン50mlに溶解し、塩化メチレン75mlに溶解したエチレンジアミン（0.4ml、6mmol）に30分かけて滴下し、室温で1時間攪拌した。反応後エーテルに投入して沈殿を得た。収量9.44g。

（4）擬ポリロタキサンの調製

α -CD（23.95g、24.6mmol）を水155mlに溶解し飽和水溶液を調製した。ここに水10mlに溶解したアミノ化PEG2gを滴下し、10分攪拌した。さらに超音波を10分間照射し、室温で一晩静置した。生じた沈殿は遠心分離により回収し、水で洗浄した後減圧乾燥した。収量9.75g。

（5）ポリロタキサンの合成

Z-L-Phe-OSu（3.97g、10mmol）

をDMSO(6ml)に溶解し、擬ポリロタキサン(平均CD貫通数35)(3.76g、0.1mmol)を加え室温で撹拌した。不均一状態の反応溶液を均一に保つため、24時間後DMSOを1ml加え、さらに24時間後にもDMSOを1ml加え合計96時間反応を行った。反応後エーテルに投入し、白色の粗生成物を得た。粗生成物はアセトンおよび水で洗浄して精製した。収量0.933g。

ポリロタキサンの熱重量測定(TGA)および示差走査

ポリロタキサンの熱重量測定(TGA)および示差走査熱量測定(DSC)

	融点(℃)	分解点(℃)
PEG	58.7	216.9
α -CD	—	275.0
擬ポリロタキサン	—	292.8
ポリロタキサン	—	298.0

【0021】TGAおよびDSCの結果、擬ポリロタキサン、ポリロタキサンともに融点は見られず、300℃
20 近い分解温度のみが観測された。

【0022】

【発明の効果】この発明の環状分子と直鎖状高分子とからなる超分子構造によって、組織再建に必要な力学特性

熱量測定(DSC)

前記の合成において得られたポリロタキサンのTGA、DSC測定を20℃～320℃の範囲で測定した。試料2mg、昇温速度2℃/minで行った。DSC測定は窒素気流下で行った。

【0019】その結果を次の表1に示した。

【0020】

【表1】

を発揮することが可能である。再建後には、末端基の加水分解に基づいた超分子の解離によって埋植部位から速やかに消失させることが出来る。これによって、整形外科や口腔外科領域での組織再建において数カ月単位での使用に対して有効性(力学特性)・安全性(超分子の解離)の高い治療が可能となるものと期待される。